

Les greffes de moelle osseuse



Roberto Osil

Chaque année, les médecins conseillent à des malades une greffe de moelle osseuse. Les effets secondaires d'une

telle greffe, qui pour certains cancers n'est encore qu'expérimentale, peuvent être notables, voire mortels. Néanmoins cette thérapie augmente les chances de guérison d'une personne relativement jeune et par ailleurs en bonne santé.

À une certaine époque, les seules greffes étaient celles de moelle des os ; aujourd'hui, il s'agit plutôt d'une «greffe de cellules souches» préparées à partir de cellules extraites de la moelle ou du sang.

La moelle est riche en cellules hématopoïétiques, ou précurseurs des cellules sanguines, encore dénommées cellules souches, car ce sont les cellules primitives qui se multiplient et se transforment en différents composants du sang : globules rouges véhiculant l'oxygène, leucocytes (globules blancs du

sang et de la lymphe), qui luttent contre l'infection, et plaquettes qui participent à la coagulation sanguine. Bien que certaines cellules souches circulent dans le sang, elles résident principalement dans la moelle, où elles forment une sorte de «soupe» de cellules en développement (voir *Les cellules souches*, par David Golde, *Pour la Science*, février 1992).

La moelle osseuse peut être atteinte d'anémie aplasique, état dans lequel la moelle, après avoir dégénéré en tissu cicatriciel, produit une quantité insuffisante de cellules sanguines ; cette dégénérescence caractérise notamment les patients leucémiques. Le sens littéral de leucémie est «excès dans le sang» (*emia*) de «globules blancs» (*leuk*). La chimiothérapie et la radiothérapie, utilisées pour le traitement de divers cancers, peuvent endommager la moelle. Comme les cellules sanguines formées dans la moelle interviennent dans la lutte contre bactéries, virus et autres agents nocifs, ainsi que dans la coagulation du sang, une lésion de la moelle entraîne un risque élevé de mort par infection et/ou par hémorragie.

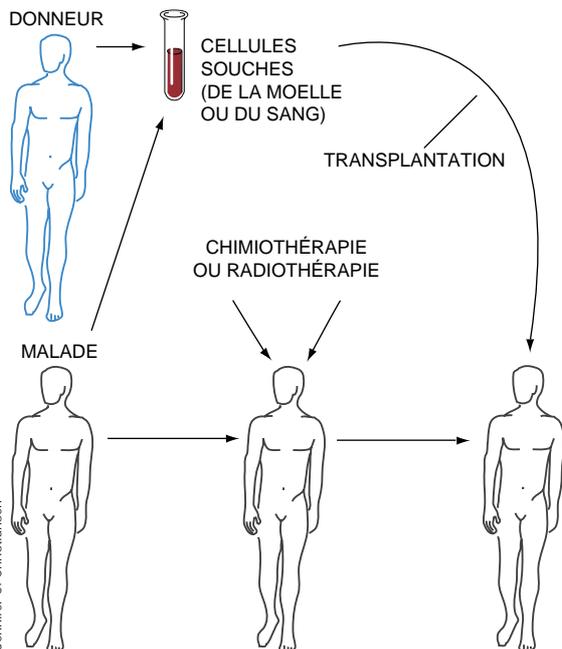
En cas de maladie de la moelle elle-même, une greffe vise à la remplacer par du tissu sain provenant d'un donneur capable de produire des cellules sanguines. Dans d'autres cas, une greffe de moelle osseuse a pour but de compenser les effets toxiques d'une chimiothérapie intense. Des doses de médicaments aussi élevées ne tuent pas uniquement les cellules cancéreuses, mais aussi les cellules en phase de croissance rapide, telles que les précurseurs de composants du sang ou des capillaires, ou encore les cellules qui tapissent l'intérieur de la bouche, de l'estomac ou des intestins. Les effets secondaires, comme la perte des che-

veux, les nausées ou la diarrhée, peuvent être désagréables ou dommageables ; plus grave encore, le patient qui manque de cellules sanguines peut mourir d'infection ou d'hémorragie en quelques semaines. Une greffe de cellules souches après une chimiothérapie accélère la restauration de la formule sanguine.

Une greffe commence par la collecte de cellules souches d'un donneur ou du patient, obtenues soit par prélèvement de moelle, soit par extraction directe du sang. Le patient reçoit ensuite de fortes doses de rayonnement ou de médicaments destinés à détruire toutes les cellules cancéreuses. Ensuite, les cellules souches sont injectées dans la circulation sanguine ; elles se logent dans les cavités osseuses et s'y établissent pour régénérer la moelle. Ainsi réensemencée la moelle est généralement restaurée en deux semaines environ, alors qu'il faut cinq semaines lorsque les cellules souches proviennent de la moelle elle-même (les chercheurs pensent que certaines cellules souches présentes dans le sang sont plus matures et se développent plus rapidement). Ces transplantations augmentent les capacités de récupération des patients : elles diminuent la durée de la période de vulnérabilité qui suit le traitement, pendant laquelle les cellules sanguines sont encore trop peu nombreuses pour protéger contre les infections. Malheureusement, le sang circulant ne permet parfois pas d'extraire suffisamment de cellules souches pour une greffe complète, et il faut alors utiliser de la moelle.

Le risque de rejet

Quand un patient présente une atteinte de la moelle, un frère, une sœur ou un autre parent proche dont le type tissulaire est compatible peut donner des cellules souches, ce qui permet de pratiquer ce que l'on dénomme une allogreffe. Toutefois, même lorsque la plupart des marqueurs du type tissulaire (évalués selon une procédure appelée détermination du type HLA pour *Human Leucocyte Antigen*) indiquent une correspondance parfaite, il



Jennifer C. Christiansen

1. UNE GREFFE commence par le prélèvement de cellules chez un donneur ou le malade. Ces cellules sont mises en réserve pendant que le patient est traité par radiothérapie ou chimiothérapie afin d'éliminer les cellules malignes. Les cellules souches sont ensuite réintroduites pour accélérer la régénération de la moelle.

peut subsister des incompatibilités mineures. Dans ce cas, les cellules immunitaires issues des cellules souches du donneur reconnaissent que le tissu introduit est étranger et l'attaquent, endommageant essentiellement la peau, l'intestin et le foie. Le risque de cette complication, appelée réaction du greffon contre l'hôte, augmente si la moelle provient d'un donneur autre qu'un membre de la famille. Il est considérablement plus élevé chez les patients âgés.

Pour évaluer la probabilité d'un rejet, le médecin mélange quelques cellules du donneur avec du tissu de l'hôte ; seuls les donneurs dont les cellules ne réagissent pas sont acceptés. Malgré ces précautions, près d'une fois sur deux, le rejet se produit : il entraîne la mort chez 20 à 30 pour cent des patients dans le cas des allogreffes, et le pourcentage est plus important lorsque la compatibilité des tissus est imparfaite.

Curieusement, une réaction de greffon faible ou modérée est quelquefois bénéfique aux patients leucémiques : les nouvelles cellules immunitaires attaquent les cellules leucémiques par une réaction du greffon contre la leucémie, et le risque de rechute en est réduit.

Dans les rares cas où un patient a un vrai jumeau, ce dernier donne des cellules souches parfaitement compatibles, mais il n'y a pas de réaction contre les cellules leucémiques (et le risque de rechute est augmenté). Les cellules souches hématopoïétiques peuvent également être obtenues à partir du placenta et du cordon ombilical éliminés après la naissance d'un enfant : une «greffe de sang ombilical» semble poser un risque moindre de rejet. Cependant, si le nombre de cellules souches obtenues à partir d'un placenta peut suffire pour pratiquer une greffe chez un enfant, il est quelquefois insuffisant pour un adulte.

La forme de greffe de moelle osseuse la plus courante est la greffe autologue, qui utilise des cellules souches du patient prélevées avant la chimiothérapie. Comme la moelle osseuse est alors par nature compatible, il n'y a aucun risque de rejet. Malheureusement, les cellules de la moelle peuvent être contaminées par des cellules cancéreuses, qui peuvent entraîner une rechute (en pratique, il est impossible

Les greffes de cellules souches compensent les effets néfastes d'une chimiothérapie intense

de déterminer si une rechute est due à une contamination de la moelle osseuse ou à des cellules cancéreuses ayant survécu à la chimiothérapie). Globalement, c'est tout de même chez les patients ayant subi une greffe autologue que le risque de décès par complications est le plus faible. Pour le cancer du sein, la mortalité se situe généralement entre un et sept pour cent ; pour les lymphomes, elle est d'environ dix pour cent.

Les résultats des greffes dépendent du cancer

Les greffes de moelle sont courantes pour quelques rares cancers, mais n'en sont qu'au stade expérimental pour de nombreux autres. Les médecins choisissent ce type de traitement lorsque le patient peut le supporter. Par exemple, le seul traitement curatif de la leucémie myéloïde chronique, qui touche les leucocytes luttant contre les bactéries, est une greffe de moelle. Cette dernière est souvent indiquée pour les patients présentant une anémie aplasique sévère ou une myélodysplasie (état qui se caractérise par la présence de cellules médullaires anormales et qui dégénère souvent en anémie aplasique ou en leucémie).

Une chimiothérapie ou une radiothérapie à fortes doses, associée à une greffe autologue, constitue un traitement efficace pour les myélomes, la maladie récurrente de Hodgkin ou le lymphosarcome non hodgkinien (cancer du système lymphatique). Le cancer avancé ou récurrent des testicules et le neuroblastome (un cancer de l'enfant qui, au-delà d'un certain stade, ne peut plus être guéri par la chimiothérapie

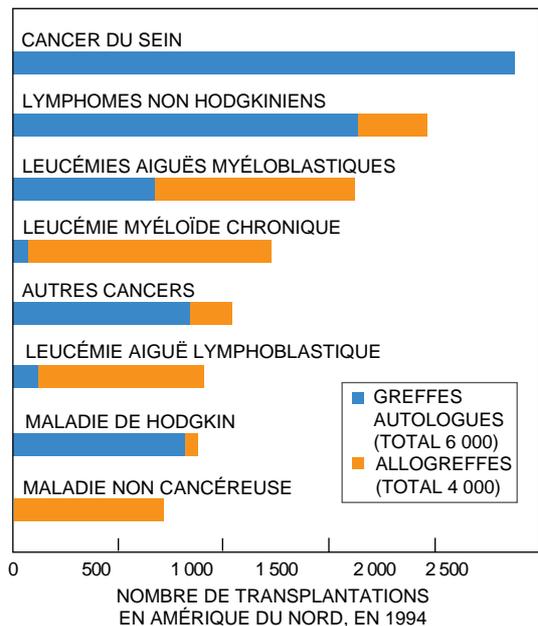
classique) répondent également à une telle combinaison de chimiothérapie intense et de greffe de cellules souches.

Dans d'autres cancers, après les résultats initiaux prometteurs des protocoles de traitement associé, le succès reste discutable. En Amérique du Nord, la plupart des greffes de moelle osseuse sont prescrites pour des cancers du sein. Chez les femmes souffrant d'un cancer avec métastases, la chimiothérapie classique permet de contenir la maladie pendant plusieurs années, parfois dix ans et même au-delà.

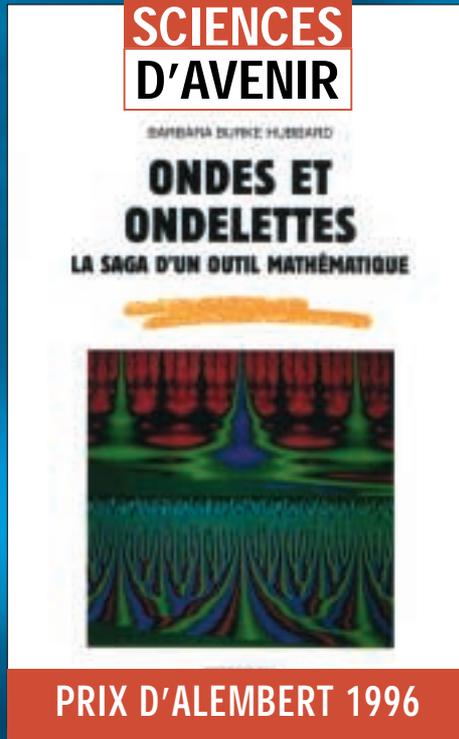
Les données du Bureau d'enregistrement des greffes de moelle osseuse autologues d'Amérique du Nord montrent que, cinq ans après une greffe de moelle osseuse, 15 à 20 pour cent des femmes étaient toujours en rémission. Toutefois les médecins craignent que les résultats ne soient biaisés par une sélection de femmes greffées en relativement bonne santé.

Un petit essai clinique aléatoire mené en Afrique du Sud a également fait état, en 1995, d'une augmentation du taux de survie à trois ans chez des patientes souffrant de cancer du sein et ayant reçu une greffe de moelle osseuse, comparé à celles traitées par la chimiothérapie classique.

Il n'en reste pas moins que le manque de données randomisées sur l'efficacité des greffes de moelle osseuse



2. LES TRANSPLANTATIONS sont souvent utilisées pour le traitement du cancer du sein, mais les résultats ne sont pas encore satisfaisants. L'efficacité du traitement est meilleure pour différents cancers du sang ou des cellules lymphatiques.



ONDES ET ONDELETTES

B. Burke Hubbard

L'élaboration des ondelettes est une saga moderne. Fourier a inventé la décomposition d'un signal en éléments simples ; pour les besoins de l'analyse du signal, physiciens et mathématiciens ont inventé une nouvelle décomposition en ondelettes. Celle-ci est utile dans de nombreuses applications et ses richesses ne sont pas toutes exploitées.

Barbara Burke Hubbard est écrivain scientifique : elle retrace avec simplicité et chaleur comment les scientifiques pensent et hésitent avant que n'écluse une idée, et comment ils coopèrent.

Voir bon de commande p. 138

POUR LA
SCIENCE
DIFFUSION BELIN

pour le cancer du sein est l'une des lacunes regrettables de la médecine moderne. Actuellement, plus de dix essais randomisés à grande échelle sont en cours, dont certains étudient l'effet d'un traitement par greffe de moelle osseuse sur des cancers du sein avancés mais localisés, ainsi que sur des tumeurs malignes ayant métastasé.

Les chercheurs ont cependant des difficultés à recruter des patientes pour ces essais. Certaines femmes ne veulent pas risquer de se trouver dans le groupe témoin et, de ce fait, de ne pas bénéficier du traitement qu'elles estiment être le meilleur. C'est tout le problème des tests en double aveugle qui est ici posé.

Parallèlement, certaines femmes ne souhaitent pas recevoir une greffe de moelle osseuse dans la mesure où l'on ne sait pas si cette solution est meilleure que d'autres.

Pour certains autres cancers, des patients dont les chances de survie sont très réduites avec les traitements classiques peuvent recevoir une chimiothérapie à fortes doses et une greffe de moelle osseuse dans le cadre d'essais cliniques. Parmi ces maladies figurent le cancer de l'ovaire et les tumeurs du cerveau.

De récentes recherches ont fait naître l'espoir de pouvoir réduire le risque que présentent les greffes de moelle osseuse. Un article paru, le 3 août 1995, dans le *New England Journal of Medicine* décrit une technique, qui consiste à prélever de petites quantités de cellules de moelle osseuse et à les mettre en culture *in vitro*, afin de pouvoir administrer au patient à la fois des cellules souches et des cellules matures. Cette combinaison pourrait supprimer la période durant laquelle le malade risque des infections. Pour le moment toutefois, les effets secondaires sont décourageants : les médecins ne conseillent une greffe de moelle osseuse que lorsque le cancer du patient menace directement sa vie et que les bénéfices potentiels sont supérieurs aux risques encourus. Les greffes de moelle osseuse offrent néanmoins un nouveau sursis aux patients qui n'ont que peu d'espoir.

Karen ANTMAN est directeur du Centre de recherches sur le cancer de l'Université Columbia.